

2D

S



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Publication number: **0 339 484 B1**

12

## EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

49 Date of publication of patent specification: 20.01.93 51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/47, //C07D215/52**

21 Application number: 89107098.9

22 Date of filing: 20.04.89

54 **4-Quinoline carboxylic acid derivatives useful for treating skin and muco-epithelial diseases.**

30 Priority: 26.04.88 US 186242

43 Date of publication of application:  
02.11.89 Bulletin 89/44

45 Publication of the grant of the patent:  
20.01.93 Bulletin 93/03

84 Designated Contracting States:  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

56 References cited:  
US-A- 4 181 725  
US-A- 4 680 299

73 Proprietor: **THE DU PONT MERCK PHARMA-  
CEUTICAL COMPANY**  
Barley Mill Plaza, Building 25  
Wilmington, Delaware 19880-0025(US)

72 Inventor: Ackerman, Neil Richard  
22 Foxhill Lane  
Greenville Delaware 19807(US)  
Inventor: Harris, Richard Russell  
103 Broadbent Road  
Wilmington Delaware 19810(US)  
Inventor: Loveless, Scott Edward  
119 Country Club Drive  
Newark Delaware 19711(US)  
Inventor: Neubauer, Russell Howard  
1184 Pyncheon Hall Road  
West Chester Pennsylvania 19382(US)

74 Representative: von Kreisler, Alek,  
Dipl.-Chem. et al  
Deichmannhaus am Hauptbahnhof  
W-5000 Köln 1(DE)

EP 0 339 484 B1

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 99(1) European patent convention).

## Description

This invention relates to the use of phenyl quinoline carboxylic acids and derivatives thereof for preparing pharmaceutical compositions for treating skin and muco-epithelial diseases.

U.S. Patent 4,680,299, granted July 14, 1987, to Hesson describes phenyl quinoline carboxylic acids and their derivatives as tumor inhibiting agents. Antitumor agents are typically administered internally by injection or by an oral dosage form.

Many diseases of the skin and muco-epithelia, such as psoriasis, are characterized by an inflammatory reaction in the underlying connective tissue and a hyperplasia (increased mitotic activity) of the overlying epithelia. Agents which suppress either or both the inflammatory and mitotic activity of the epithelia are effective in treating diseases of the skin.

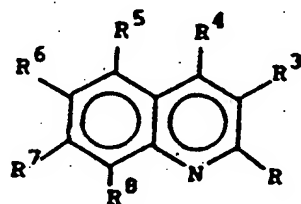
The current treatment for skin and muco-epithelial diseases (i.e. psoriasis and chronic dermatitis) is primarily based upon topical steroids. These are efficacious but have significant side effects such as skin atrophy, rosacea and adrenal suppression and thus are limited in their chronic usage.

A second common treatment for psoriasis is the use of coal tar or its derivatives. This treatment is unpleasant, not very effective and has potential for carcinogenesis. For moderate to severe cases of psoriasis, psoralens with UVA or drugs such as methotrexate or cyclosporin A, whose side effects are kidney failure or liver toxicity, have been used with success.

No treatment is presently available which is at the same time effective, safe and cosmetically acceptable. Hence, a need exists for better treatment of skin and muco-epithelial diseases. The compounds described in U.S. Patent 4,680,299 may offer improved efficacy over steroid and anti-metabolite therapy.

According to the present invention there is provided the use of a compound having the formula:

25



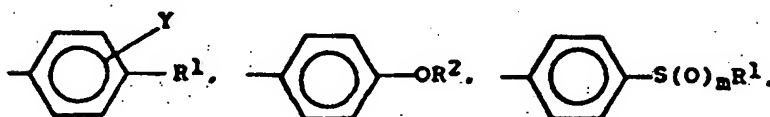
(I)

30

wherein

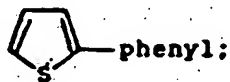
35 R is

40



or

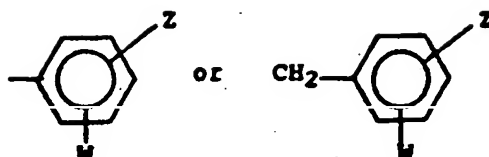
45



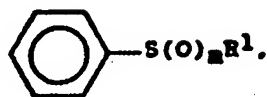
50

R<sup>1</sup> is CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, alkyl of 5-12 carbon atoms, cyclohexyl,

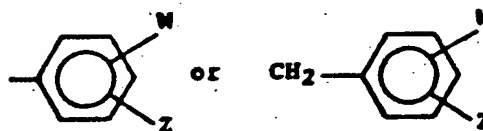
55



10 when R is



R<sup>1</sup> can be in addition alkyl of 3-4 carbon atoms;  
R<sup>2</sup> is



30 R<sup>3</sup> is H, alkoxy of 1-3 carbon atoms, or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
R<sup>4</sup> is CO<sub>2</sub>H or CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, at least two of R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> being H;  
R<sup>9</sup> and R<sup>9A</sup> are independently H or alkyl of 1 to 3 carbon atoms;  
R<sup>11</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>;  
35 W, Y and Z are independently H, F, Cl, Br, alkyl of 1-5 carbon atoms, NO<sub>2</sub>, OH, CF<sub>3</sub> or OCH<sub>3</sub>;  
m is 0 or 1; or

a pharmaceutically suitable salt thereof;

with the following provisos:

- 40 (1) R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> cannot all be H;  
(2) when R<sup>4</sup> is CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup> is CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, or R<sup>7</sup> is Cl, R<sup>1</sup> cannot be cyclohexyl;  
(3) when R<sup>1</sup> is cyclohexyl and R<sup>3</sup> is H, R<sup>6</sup> must be Cl or F, but R<sup>6</sup> and R<sup>8</sup> cannot both be Cl; and  
(4) when R<sup>6</sup> is CH<sub>3</sub>, then R<sup>7</sup> cannot be Cl,

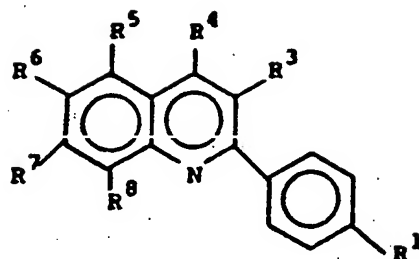
for the preparation of a medicament for the treatment of a skin or muco-epithelial disease in a mammal.

Also provided is a pharmaceutical composition adapted for topical administration, to the exclusion of  
45 internal administration, comprising a carrier suitable for topical formulation and an efficacious amount of one of the aforesaid compounds.

Additionally provided is the above-described use and topical composition wherein the above-described compound is administered in combination with a steroid drug.

Preferred compounds useful in the present invention have the formula:

(II)

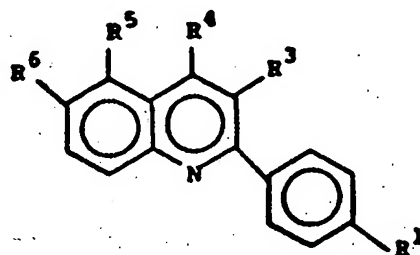


wherein

- R<sup>1</sup> is cyclohexyl; phenyl; phenyl substituted with one halogen, alkyl of 1-5 carbon atoms or CF<sub>3</sub>; phenoxy; or phenoxy substituted with one halogen or alkyl of 1-5 carbon atoms;  
 R<sup>3</sup> is H or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
 R<sup>4</sup> is CO<sub>2</sub>H, a sodium or potassium salt thereof; or CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently H, halogen, CH<sub>3</sub> or CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently H or halogen;  
 R<sup>11</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>; and  
 R<sup>9</sup> and R<sup>9A</sup> are independently alkyl of 1 to 3 carbon atoms,  
 or a pharmaceutically suitable salt thereof;  
 provided that R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> cannot all be H and that when R<sup>1</sup> is cyclohexyl and R<sup>3</sup> is H, R<sup>6</sup> must be Cl or F, but R<sup>6</sup> and R<sup>8</sup> cannot both be Cl, and when R<sup>6</sup> is CH<sub>3</sub>, then R<sup>7</sup> cannot be Cl.

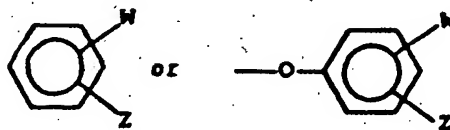
More preferred compounds useful in this invention have the formula:

(III)



wherein

- R<sup>1</sup> is cyclohexyl,



- R<sup>3</sup> is H or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
 R<sup>4</sup> is CO<sub>2</sub>H, a sodium or potassium salt thereof, or CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently H, halogen or CF<sub>3</sub> provided that both R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are not hydrogen;  
 R<sup>11</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>; and  
 R<sup>9</sup> and R<sup>9A</sup> are independently alkyl of 1 to 3 carbon atoms; and  
 W and Z are independently H, halogen, alkyl of 1-5 carbon atoms or CF<sub>3</sub>;  
 provided that when R<sup>1</sup> is phenyl or phenoxy, and R<sup>5</sup> is H, then R<sup>6</sup> cannot be Br; and that when R<sup>1</sup> is cyclohexyl and R<sup>3</sup> is H, R<sup>6</sup> must be Cl or F.

Specifically preferred compounds useful in this invention are:

- (1) 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinoline carboxylic acid, sodium or potassium salt

- (2) 6-fluoro-3-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4-quinoline carboxylic acid, sodium or potassium salt  
 (3) 2-(4'-bromo-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinoline carboxylic acid, sodium or potassium salt  
 (4) 2-(2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinoline carboxylic acid, sodium or potassium salt  
 (5) 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-5-chloro-3-methyl-4-quinoline carboxylic acid, sodium or potassium salt.

The compounds useful in this invention are described in and prepared by methods set forth in U.S. Patent 4,680,299.

The invention can be further understood by the following examples in which parts and percentages are by weight unless otherwise indicated; all temperatures are in degrees centigrade.

#### Example 1

##### Part A: 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-5-chloro-3-methyl-quinoline-4-carboxylic acid

- A mixture of 4-chloroisatin (7.28 g, .04 mol), [J. Am. Chem. Soc., 1251 (1956)], 4-phenylpropiophenone (8.8 g, .04 mol), diethylamine (4 ml, .04 mol) and ethanol (200 ml) was stirred for a period of 18 hours at room temperature. The precipitated solids were collected by filtration, washed with ice-cold ethanol and air dried to yield the adduct (9.1 g, 58%) m.p. 209-214° C.

##### Part B:

- The above described adduct (9.1 g) was added to a mixture of tetrahydrofuran (200 ml), and concentrated HCl (200 ml) and heated at reflux for 24 hr. The reaction mixture was cooled, water (300 ml) was added and most of the tetrahydrofuran removed by evaporation in vacuo. The aqueous residue was cooled and the sticky solids collected by filtration. Trituration in 150 ml of boiling methanol yielded (4.8 g, 55%) m.p. 295-297° C.

$C_{23}H_{16}ClNO_2$  HRMS: 373.0869 Calcd, measured m/e 373.0814.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.5(m,1H), 7.7-7.85(m,7H), 7.35-7.55(m,4H), 2.45(s,3H).

##### Part C: Sodium 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-5-chloro-3-methyl-quinoline-4-carboxylate

- To a suspension of the above acid (3.7 g, .01 mol) in ethanol 100 ml, sodium hydroxide (1N, 10 ml, .01 mol) was added, and gently warmed. The clear solution was then filtered and evaporated to dryness to yield (4.0 g) m.p. 320-330° C.

#### Example 2

##### Part A: 2-(2-Fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinoline carboxylic acid

- 5-Fluoroisatin (72.6 g, 0.44 mol) and 4-(2-fluorophenyl)propiophenone (100 g, 0.44 mole) were suspended in 720 ml of ethanol and stirred mechanically as a solution of KOH (147.8 g, 2.64 mol) in 300 ml of water was added dropwise over 15 minutes. The reaction mixture was heated at reflux for 12 hours, cooled and the ethanol evaporated under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in water and washed with ethyl ether. The aqueous layer was cooled to 5° C and acidified with glacial acetic acid. The resulting precipitate was filtered, washed 2 times with 300 ml of ethyl ether and dried. Recrystallization from dimethylformamide and water gave 84 g of a white 2-(2'-Fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinoline carboxylic acid, m.p. 315°-317° C.

##### Part B: Sodium 2-(2'-Fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methylquinoline-4-carboxylate

- The compound of Part A (37.5 g, 0.10 mol) was suspended in 1,000 ml of ethanol and treated with 1N NaOH (100 ml, 0.10 mol). The mixture was warmed and stirred until clear; the ethanol and water were evaporated at reduced pressure to give 39.6 g of the white solid sodium 2-(2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methylquinoline-4-carboxylate, m.p. >360° C.

- Results of the biological tests described below establish that the compounds useful in this invention have the ability to inhibit skin hyperplasia induced by the repeated application of tetradecanoyl phorbol acetate (TPA) to mouse ears (Marks, et al., Cancer Res., 36:2636, 1976). As described, TPA is known to induce changes in murine skin which mimics many of the inflammatory and epithelial changes which occur

in human skin diseases such as psoriasis.

#### TPA-Induced Hyperproliferation

CF-1 male mice (Charles River; weight:20-25 g) were treated orally with compound prepared in 0.25% Methocel® (Dow Chemical Co.) one hour prior to the application of 1 µg of TPA (in acetone) to the right ear with acetone only to the left ear. This treatment was repeated once a day for a total of 4 consecutive days. On day 5, the animals were injected intraperitoneally with 2 mg/kg of vinblastine sulfate to arrest dividing cells in metaphase. Four hours later, the animals were sacrificed and the ears removed for histological processing. The histological slides were then examined in a light microscope and the metaphase figure per millimeter basement membrane counted. Ten mice were used per group. Results are shown in Tables 1 and 2.

TABLE 1

Group	Dose (mg/kg)	TPA	Mitotic Activity Metaphase/mm BM* ± SEM** Figures
Negative Control	-	-	1.3 ± 0.3
Positive Control	-	+	16.2 ± 1.1
Methotrexate	10.0	-	1.0 ± 0.2
	10.0	+	9.0 ± 1.1
Example 1	10.0	-	1.2 ± 0.4
	10.0	+	5.1 ± 0.4
Example 2	10.0	-	1.4 ± 0.2
	10.0	+	8.4 ± 1.3

\* mm BM = millimeters of basement membrane

\*\* SEM = standard error of mean

The test results show that the compounds described herein effectively suppress the mitotic activity associated with mouse skin hyperplasia induced by TPA, indicative of efficacy in treating human skin and muco-epithelial diseases such as psoriasis (in all its forms), lichen planus, chronic eczema, ichthyosis, pityriasis and chronic urticaria.

The phenylquinolinecarboxylic acid derivatives useful in this invention can be administered to treat skin and muco-epithelial diseases such as psoriasis (in all its forms), lichen planus, chronic eczema, ichthyosis, pityriasis and chronic urticaria. These compounds may be administered by any means that produces contact of the active agent with the agent's site of action in the body of a mammal. They can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals, either as individual therapeutic agents or in a combination of therapeutic agents, e.g., in combination with steroid drugs, particularly topical steroids such as Synalar (fluocinolone acetonide), Lidex (fluocinolone), Westcort (hydrocortisone valerate), Valisone (betamethasone valerate), and Diprasone (betamethasone dipropionate). They can be administered alone, but are generally administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

The dosage administered will, of course, vary depending upon known factors such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent, and its mode and route of administration; age, health, and weight of the recipient; nature and extent of symptoms; kind of concurrent treatment; frequency of treatment, and the effect desired. Usually a daily dosage of active ingredient can be 0.1 to 100 milligrams per kilogram of body weight. Ordinarily 0.5 to 50, and preferably 1 to 10 milligrams per kilogram per day given in divided doses 1 to 6 times a day or in sustained release form is effective to obtain desired results.

Dosage forms (compositions) suitable for internal administration contain from about 1 milligram to 500 milligrams of active ingredient per unit. In these pharmaceutical compositions the active ingredient will ordinarily be present in an amount of 0.5 - 95% by weight based on the total weight of the composition.

The active ingredient can be administered orally in solid dosage forms, such as capsules, tablets, and powders, or in liquid dosage forms, such as elixirs, syrups, and suspensions. It can also be administered parenterally, in sterile liquid dosage forms, by inhalation in the form of a nasal spray or lung inhaler, or topically as an ointment, cream or lotion.

Gelatin capsules contain the active ingredient and powdered carriers, such as lactose, sucrose mannitol,

starch, cellulose derivatives, magnesium stearate and stearic acid. Similar diluents can be used to make compressed tablets. Both tablets and capsules can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of medication over a period of hours. Compressed tablets can be sugar coated or film coated to mask any unpleasant taste and protect the tablet from the atmosphere, or enteric coated for selective disintegration in the gastrointestinal tract.

Liquid dosage forms for oral administration can contain coloring and flavoring to increase patient acceptance.

In general, water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose (glucose), and related sugar solutions and glycols such as propylene glycol or polyethylene glycols are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral administration contain the active ingredient, suitable stabilizing agents, and if necessary, buffer substances. Antioxidizing agents such as sodium bisulfite, sodium sulfite, or ascorbic acid either alone or combined are suitable stabilizing agents. Also used are citric acid and its salts and sodium EDTA. In addition, parenteral solutions can contain preservatives, such as benzalkonium chloride, methyl or propyl-paraben, and chlorobutanol.

Suitable pharmaceutical carriers are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, a standard reference text in this field.

Useful pharmaceutical dosage forms for administration of the compound useful in this invention can be illustrated as follows:

#### 20 Capsules

A large number of unit capsules are prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 50 milligrams of powdered active ingredient, 175 milligrams of lactose, 24 milligrams of talc, and 6 milligrams of magnesium stearate.

#### 25 Soft Gelatin Capsules

A mixture of active ingredient in soybean oil is prepared and injected by means of a positive displacement pump into gelatin to form soft gelatin capsules containing 50 milligrams of the active ingredient. The capsules are washed in petroleum ether and dried.

#### Tablets

A large number of tablets are prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 50 milligrams of active ingredient, 6 milligrams of magnesium stearate, 70 milligrams of microcrystalline cellulose, 11 milligrams of cornstarch and 225 milligrams of lactose. Appropriate coatings may be applied to increase palatability or delay absorption.

#### 40 Injectable

A parenteral composition suitable for administration by injection is prepared by stirring 1.5% by weight of active ingredient in 10% by volume propylene glycol and water. The solution is sterilized by commonly used techniques.

#### 45 Suspension

An aqueous suspension is prepared for oral administration so that each 5 milliliters contain 25 milligrams of finely divided active ingredient, 200 milligrams of sodium carboxymethyl cellulose, 5 milligrams of sodium benzoate, 1.0 grams of sorbitol solution, U.S.P., and 0.025 milliliters of vanillin.

#### 50 Nasal Spray

An aqueous solution is prepared such that each 1 milliliter contains 10 milligrams of active ingredient, 1.8 milligrams methylparaben, 0.2 milligrams propylparaben and 10 milligrams methylcellulose. The solution is dispensed into 1 milliliter vials.

#### Lung Inhaler

A homogeneous mixture of the active ingredient in polysorbate 80 is prepared such that the final concentration of the active ingredient will be 10 milligrams per container and the final concentration of polysorbate 80 in the container will be 1% by weight. The mixture is dispensed into each can, the valves are crimped onto the can and the required amount of dichlorotetrafluoroethane is added under pressure.

5

### Topical Formulations

An ointment for topical administration is prepared at 70°C by adding the active ingredient to a mixture of 48% by weight white petrolatum, 10% liquid petrolatum, 8% glycerol monostearate, 3% isopropyl myristate and 20% lanolin. After thorough mixing, a warm solution of methyl and propyl parabens in water containing sodium acetone bisulfite is added such that the final concentrations of each paraben is 0.15%, of water is 8% and of sodium acetone bisulfite is 0.5%. The mixture is stirred until it has reached room temperature.

A cream for topical administration is prepared at 75°C by adding the active ingredient to a mixture of 1% sodium lauryl sulfate, 12% propylene glycol, 25% stearyl alcohol, 25% white petrolatum and 37% water. The mixture is stirred until it congeals.

A gel for topical administration is prepared at 70°C by adding the active ingredient to a mixture of 0.75% Carbopol 940 (polycarbopol), 46.25% water, 3% emulsifier hydroxylated lanolin, 50% ethanol and, optionally, 1-2% diisopropanolamine. The mixture is stirred until it cools to room temperature.

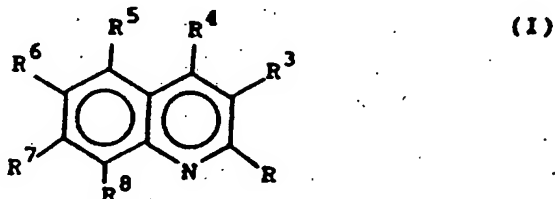
20

### Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Use of compounds having the formula:

25

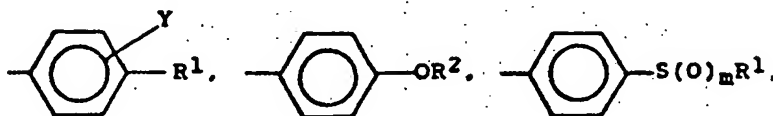


30

35

wherein  
R is

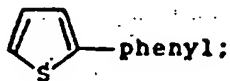
40



45

or

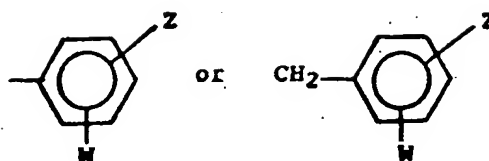
50



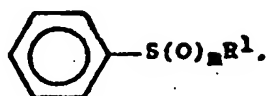
R<sup>1</sup> is CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)CH, alkyl of 5-12 carbon atoms, cyclohexyl,

55



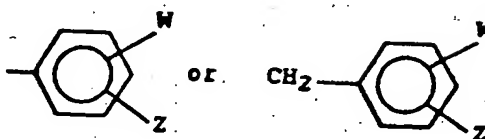


when R is



R<sup>1</sup>  
R<sup>2</sup>

can be in addition alkyl of 3-4 carbon atoms;  
is



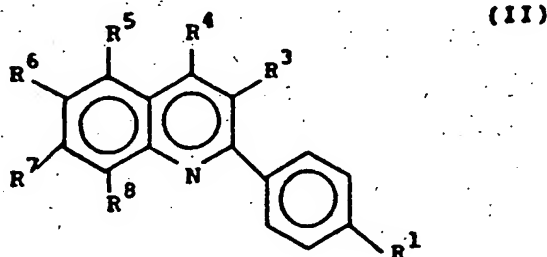
R<sup>3</sup> is H, alkoxy of 1-3 carbon atoms, or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
R<sup>4</sup> is CO<sub>2</sub>H or CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, at least two of R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> being H;  
R<sup>9</sup> and R<sup>9A</sup> are independently H or alkyl of 1 to 3 carbon atoms;  
R<sup>11</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>;  
W, Y and Z are independently H, F, Cl, Br, alkyl of 1-5 carbon atoms, NO<sub>2</sub>, OH, CF<sub>3</sub> or OCH<sub>3</sub>;  
m is 0 or 1; or

a pharmaceutically suitable salt thereof;

with the following provisos:

- 40
- (1) R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> cannot all be H;
  - (2) when R<sup>4</sup> is CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup> is CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, or R<sup>7</sup> is Cl, R<sup>1</sup> cannot be cyclohexyl;
  - (3) when R<sup>1</sup> is cyclohexyl and R<sup>3</sup> is H, R<sup>6</sup> must be Cl or F, but R<sup>6</sup> and R<sup>8</sup> cannot both be Cl; and
  - (4) when R<sup>6</sup> is CH<sub>3</sub>, then R<sup>7</sup> cannot be Cl,
- for the preparation of a medicament for the treatment of a skin or muco-epithelial disease in a mammal.

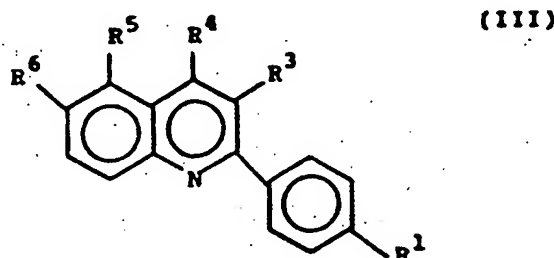
45 2. The use of Claim 1 wherein the compound has the formula:



wherein

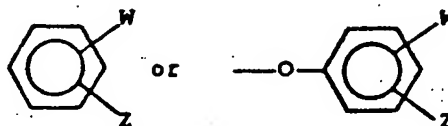
- $R^1$  is cyclohexyl; phenyl; phenyl substituted with one halogen, alkyl of 1-5 carbon atoms or  $CF_3$ ; phenoxy; or phenoxy substituted with one halogen or alkyl of 1-5 carbon atoms;  
 $R^3$  is H or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
 $R^4$  is  $CO_2H$ , a sodium or potassium salt thereof; or  $CO_2R^{11}$ ;  
 $R^5$  and  $R^6$  are independently H, halogen,  $CH_3$  or  $CF_3$ ;  
 $R^7$  and  $R^8$  are independently H or halogen;  
 $R^{11}$  is  $(CH_2)_2-4-NR^9R^{9A}$ ; and  
 $R^9$  and  $R^{9A}$  are independently alkyl of 1 to 3 carbon atoms;  
 or a pharmaceutically suitable salt thereof;  
 provided that  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$  cannot all be H and that when  $R^1$  is cyclohexyl and  $R^3$  is H,  $R^6$  must be Cl or F, but  $R^6$  and  $R^8$  cannot both be Cl, and when  $R^6$  is  $CH_3$ , then  $R^7$  cannot be Cl.

3. The use of Claim 1 wherein the compound has the formula:



wherein

$R^1$  is cyclohexyl,



- $R^3$  is H or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
 $R^4$  is  $CO_2H$ , a sodium or potassium salt thereof, or  $CO_2R^{11}$ ;  
 $R^5$  and  $R^6$  are independently H, halogen or  $CF_3$  provided that both  $R^5$  and  $R^6$  are not hydrogen;  
 $R^{11}$  is  $(CH_2)_2-4-NR^9R^{9A}$ ; and  
 $R^9$  and  $R^{9A}$  are independently alkyl of 1 to 3 carbon atoms, and  
 $W$  and  $Z$  are independently H, halogen, alkyl of 1-5 carbon atoms or  $CF_3$ ;  
 provided that when  $R^1$  is phenyl or phenoxy, and  $R^5$  is H, then  $R^6$  cannot be Br; and that when  $R^1$  is cyclohexyl and  $R^3$  is H,  $R^6$  must be Cl or F.

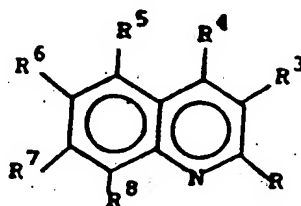
4. The use of Claim 1 wherein the compound is 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

5. The use of Claim 1 wherein the compound is 6-fluoro-3-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

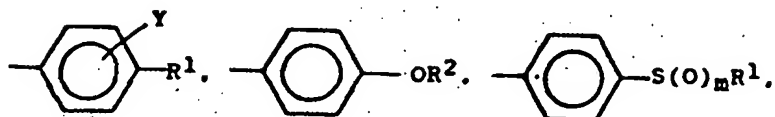
6. The use of Claim 1 wherein the compound is 2-(4'-bromo-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

7. The use of Claim 1 wherein the compound is 2-(2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

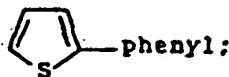
8. The use of Claim 1 wherein the compound is 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-5-chloro-3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.
9. The use of Claim 1 wherein the compound is administered in combination with a steroid drug.
10. A pharmaceutical composition, adapted for topical administration, to the exclusion of internal administration, comprising a carrier suitable for topical formulation and an efficacious amount of a compound having the formula:



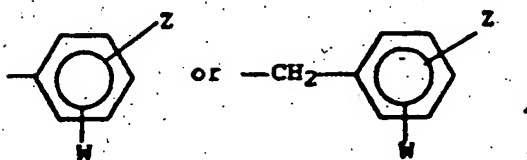
wherein  
R is



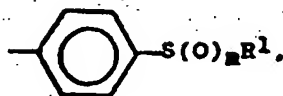
or



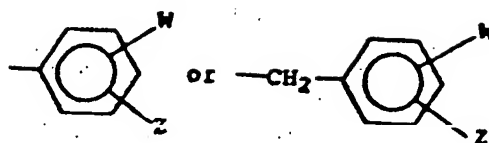
R<sup>1</sup> is cyclohexyl,



when R is



can be in addition alkyl of 3-4 carbon atoms;  
is



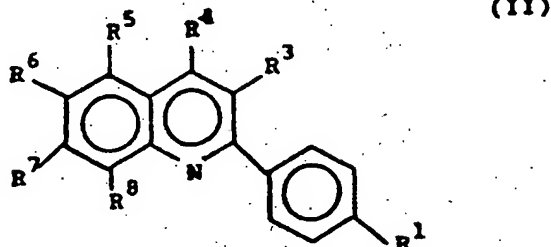
- $R^3$  is H, alkoxy of 1-3 carbon atoms, or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
 $R^4$  is  $\text{CO}_2\text{H}$  or  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ;  
 $R^5, R^6, R^7$  and  $R^8$  are independently H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SCH}_3$  or  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , at least two of  $R^5, R^6, R^7$  and  $R^8$  being H;  
 $R^9$  and  $R^{9A}$  are independently H or alkyl of 1 to 3 carbon atoms;  
 $R^{11}$  is  $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$ ;  
 $W, Y$ , and  $Z$  are independently H, F, Cl, Br, alkyl of 1-5 carbon atoms,  $\text{NO}_2$ , OH,  $\text{CF}_3$  or  $\text{OCH}_3$ ;  
 $m$  is 0 or 1; or

a pharmaceutically suitable salt thereof;

with the following provisos:

- (1) when  $R^4$  is  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $R^1$  is phenyl or  $R^2$  is phenyl and  $R^5, R^7$  and  $R^8$  are H,  $R^6$  cannot be Br;  
 (2)  $R^5, R^6$  and  $R^7$  cannot all be H;  
 (3) when  $R^4$  is  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^5$  is  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , or  $R^7$  is Cl,  $R^1$  cannot be cyclohexyl; and  
 (4) when  $R^1$  is cyclohexyl and  $R^3$  is H,  $R^6$  must be Cl or F, but  $R^6$  and  $R^8$  cannot both be Cl; and  
 (5) when  $R^6$  is  $\text{CH}_3$ ,  $R^7$  cannot be Cl.

11. The topical composition of Claim 10 wherein the compound has the formula:

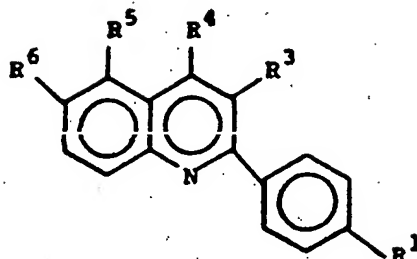


wherein

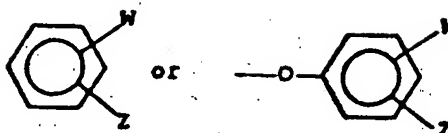
- $R^1$  is cyclohexyl; phenyl; phenyl substitute with one halogen, alkyl of 1-5 carbon atoms or  $\text{CF}_3$ ; phenoxy; or phenoxy substituted with one halogen or alkyl of 1-5 carbon atoms;  
 $R^3$  is H or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
 $R^4$  is  $\text{CO}_2\text{H}$ , a sodium or potassium salt thereof; or  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ;  
 $R^5$  and  $R^6$  are independently H, halogen,  $\text{CH}_3$  or  $\text{CF}_3$ ;  
 $R^7$  and  $R^8$  are independently H or halogen;  
 $R^{11}$  is  $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$ ; and  
 $R^9$  and  $R^{9A}$  are independently alkyl of 1 to 3 carbon atoms,  
 or a pharmaceutically suitable salt thereof;  
 provided that  $R^5, R^6$  and  $R^7$  cannot all be H and that when  $R^1$  is cyclohexyl and  $R^3$  is H,  $R^6$  must be Cl or F, but  $R^6$  and  $R^8$  cannot both be Cl, and when  $R^6$  is  $\text{CH}_3$ , then  $R^7$  cannot be Cl.

12. The topical composition of Claim 10 wherein the compound has the formula:

(III)



wherein  
R<sup>1</sup> is cyclohexyl,



R<sup>3</sup> is H or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
R<sup>4</sup> is CO<sub>2</sub>H, a sodium or potassium salt thereof, or CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently H, halogen or CF<sub>3</sub> provided that both R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are not hydrogen;  
R<sup>11</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>; and  
R<sup>9</sup> and R<sup>9A</sup> are independently alkyl of 1 to 3 carbon atoms, and  
W and Z are independently H, halogen, alkyl of 1-5 carbon atoms or CF<sub>3</sub>;  
provided that when R<sup>1</sup> is phenyl or phenoxy, and R<sup>5</sup> is H, then R<sup>6</sup> cannot be Br; and that when R<sup>1</sup> is cyclohexyl and R<sup>3</sup> is H, R<sup>6</sup> must be Cl or F.

13. The topical composition of Claim 10 wherein the compound is 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinoline-carboxylic acid, sodium or potassium salt.

14. The topical composition of Claim 10 wherein the compound is 6-fluoro-3-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4-quinoline-carboxylic acid, sodium or potassium salt.

15. The topical composition of Claim 10 wherein the compound is 2-(4'-bromo-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinoline-carboxylic acid, sodium or potassium salt.

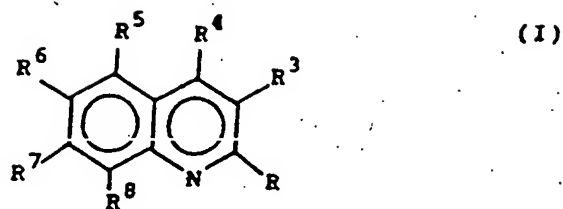
16. The topical composition of Claim 10 wherein the compound is 2-(2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinoline-carboxylic acid, sodium or potassium salt.

17. The topical composition of Claim 10 wherein the compound is 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-5-chloro-3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

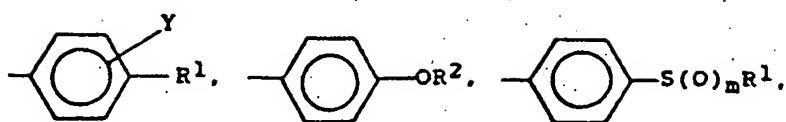
18. The topical composition of Claim 10 wherein the compound is present in combination with a steroid drug.

Claims for the following Contracting States : ES, GR

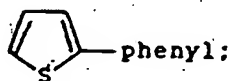
1. Method of preparing pharmaceutical compositions adapted for topical administration, to the exclusion of internal administration, comprising containing compounds having the formula:



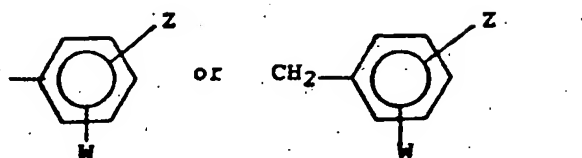
wherein R is



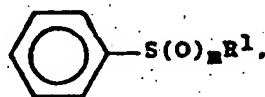
or



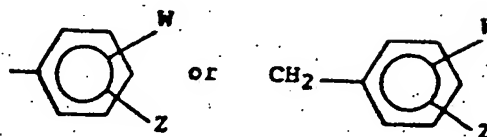
R<sup>1</sup> is CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)CH, alkyl of 5-12 carbon atoms, cyclohexyl,



when R is



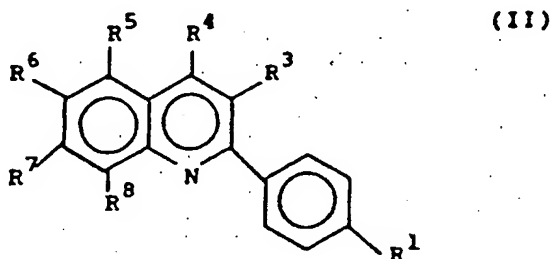
R<sup>1</sup> can be in addition alkyl of 3-4 carbon atoms;  
R<sup>2</sup> is



R<sup>3</sup> is H, alkoxy of 1-3 carbon atoms, or alkyl of 1-2 carbon atoms;

- $R^4$  is  $\text{CO}_2\text{H}$  or  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ;  
 $R^5, R^6, R^7$  and  $R^8$  are independently H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SCH}_3$  or  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , at least two of  $R^5, R^6, R^7$  and  $R^8$  being H;  
 $R^9$  and  $R^{9A}$  are independently H or alkyl of 1 to 3 carbon atoms;  
 $R^{11}$  is  $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$ ;  
 $W, Y$  and  $Z$  are independently H, F, Cl, Br, alkyl of 1-5 carbon atoms,  $\text{NO}_2$ , OH,  $\text{CF}_3$  or  $\text{OCH}_3$ ;  
 $m$  is 0 or 1; or  
 a pharmaceutically suitable salt thereof;  
 with the following provisos:  
 (1)  $R^5, R^6$  and  $R^7$  cannot all be H;  
 (2) when  $R^4$  is  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;  $R^6$  is  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , or  $R^7$  is Cl,  $R^1$  cannot be cyclohexyl;  
 (3) when  $R^1$  is cyclohexyl and  $R^3$  is H,  $R^6$  must be Cl or F, but  $R^6$  and  $R^8$  cannot both be Cl; and  
 (4) when  $R^6$  is  $\text{CH}_3$ , then  $R^7$  cannot be Cl,  
 comprising compounding compounds of formula I with suitable pharmaceutical carriers and adjuvants for preparing medicaments for the treatment of a skin or muco-epithelial disease in a mammal.

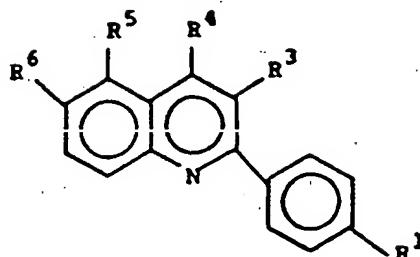
2. The method of Claim 1 wherein the compound has the formula:



- wherein  
 $R^1$  is cyclohexyl; phenyl; phenyl substituted with one halogen, alkyl of 1-5 carbon atoms or  $\text{CF}_3$ ; phenoxy; or phenoxy substituted with one halogen or alkyl of 1-5 carbon atoms;  
 $R^3$  is H or alkyl of 1-2 carbon atoms;  
 $R^4$  is  $\text{CO}_2\text{H}$ , a sodium or potassium salt thereof; or  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ;  
 $R^5$  and  $R^6$  are independently H, halogen  $\text{CH}_3$  or  $\text{CF}_3$ ;  
 $R^7$  and  $R^8$  are independently H or halogen;  
 $R^{11}$  is  $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$ ; and  
 $R^9$  and  $R^{9A}$  are independently alkyl of 1 to 3 carbon atoms,  
 or a pharmaceutically suitable salt thereof;  
 provided that  $R^5, R^6$  and  $R^7$  cannot all be H and that when  $R^1$  is cyclohexyl and  $R^3$  is H,  $R^6$  must be Cl or F, but  $R^6$  and  $R^8$  cannot both be Cl, and when  $R^6$  is  $\text{CH}_3$ , then  $R^7$  cannot be Cl.

3. The method of Claim 1 wherein the compound has the formula:

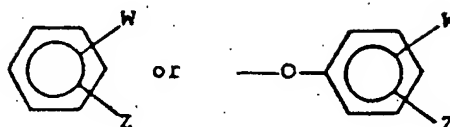
(III)



wherein

R<sup>1</sup>

is cyclohexyl

R<sup>3</sup> is H or alkyl of 1-2 carbon atoms;R<sup>4</sup> is CO<sub>2</sub>H, a sodium or potassium salt thereof, or CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently H, halogen or CF<sub>3</sub> provided that both R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are not hydrogen;R<sup>11</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>; andR<sup>9</sup> and R<sup>9A</sup> are independently alkyl of 1 to 3 carbon atoms, andW and Z are independently H, halogen, alkyl of 1-5 carbon atoms or CF<sub>3</sub>;provided that when R<sup>1</sup> is phenyl or phenoxy and R<sup>5</sup> is H, then R<sup>6</sup> cannot be Br; and that when R<sup>1</sup> is cyclohexyl and R<sup>3</sup> is H, R<sup>6</sup> must be Cl or F.

4. The method of Claim 1 wherein the compound is 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

5. The method of Claim 1 wherein the compound is 6-fluoro-3-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

6. The method of Claim 1 wherein the compound is 2-(4'-bromo-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

7. The method of Claim 1 wherein the compound is 2-(2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluoro-3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

8. The method of Claim 1 wherein the compound is 2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-5-chloro-3-methyl-4-quinolinecarboxylic acid, sodium or potassium salt.

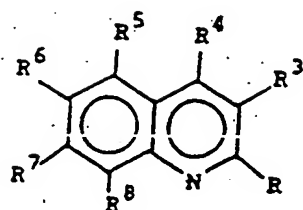
9. The method of Claim 1 wherein the compound is administered in combination with a steroid drug.

#### Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

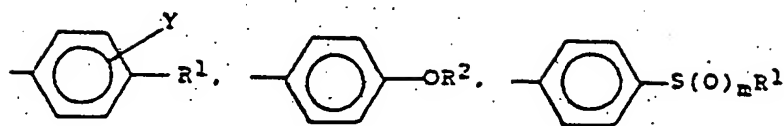
1. Verwendung von Verbindungen, welche die Formel



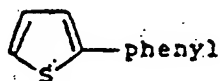


(I)

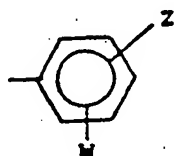
besitzen, worin  
R



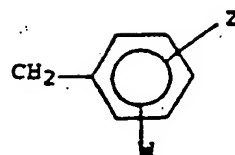
oder



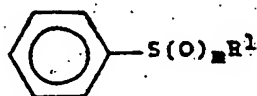
ist;  
R<sup>1</sup> CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)CH, Alkyl mit 5-12 Kohlenstoff-Atomen, Cyclohexyl,



oder

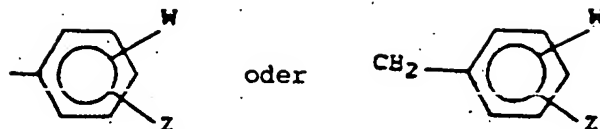


ist;  
wenn R



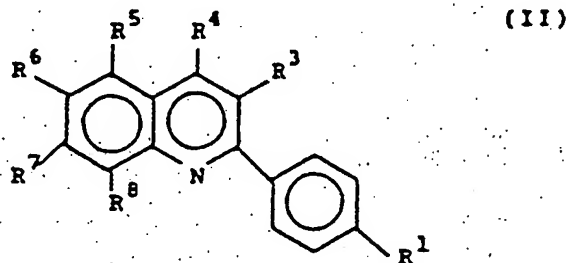
ist, kann  
R<sup>1</sup>  
R<sup>2</sup>

zusätzlich Alkyl mit 3-4 Kohlenstoff-Atomen sein;



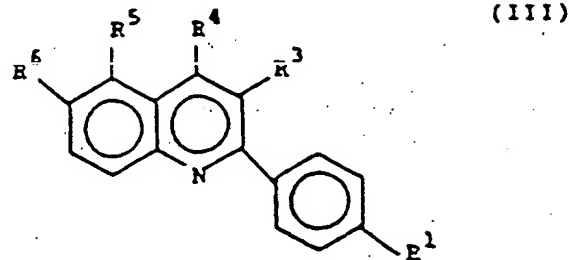
- ist;  
 $R^3$  H, Alkoxy mit 1-3 Kohlenstoff-Atomen oder Alkyl mit 1-2 Kohlenstoff-Atomen ist;  
 $R^4$   $\text{CO}_2\text{H}$  oder  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$  ist;  
 $R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  unabhängig H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SCH}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  sind, wobei wenigstens zwei von  $R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  H sind;  
 $R^9$  und  $R^{9A}$  unabhängig H oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen sind;  
 $R^{11}$   $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$  ist;  
W, Y und Z unabhängig H, F, Cl, Br, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen,  $\text{NO}_2$ , OH,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{OCH}_3$  sind;  
m 0 oder 1 ist; oder  
ein pharmazeutisch geeignetes Salz derselben;  
mit den folgenden Maßgaben:  
(1)  $R^5, R^6$  und  $R^7$  können nicht alle H sein;  
(2) wenn  $R^4$   $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ist, ist  $R^6$   $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , oder wenn  $R^7$  Cl ist, kann  $R^1$  nicht Cyclohexyl sein;  
(3) wenn  $R^1$  Cyclohexyl ist und  $R^3$  H ist, muß  $R^6$  Cl oder F sein, aber  $R^6$  und  $R^8$  können nicht beide Cl sein; und  
(4) wenn  $R^6$   $\text{CH}_3$  ist, dann kann  $R^7$  nicht Cl sein,  
zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Haut- oder Schleimhautepithel-Krankheit in einem Säuger.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung die Formel

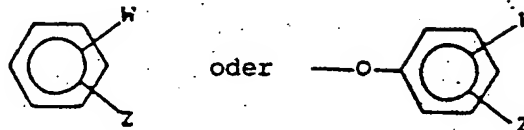


- besitzt, worin  
 $R^1$  Cyclohexyl; Phenyl; mit einem Halogen, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen oder  $\text{CF}_3$  substituiertes Phenyl; Phenoxy oder mit einem Halogen oder Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen substituiertes Phenoxy ist;  
 $R^3$  H oder Alkyl mit 1-2 Kohlenstoff-Atomen ist;  
 $R^4$   $\text{CO}_2\text{H}$ , dessen Natrium- oder Kaliumsalz, oder  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$  ist;  
 $R^5$  und  $R^6$  unabhängig H, Halogen,  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CF}_3$  sind;  
 $R^7$  und  $R^8$  unabhängig H oder Halogen sind;  
 $R^{11}$   $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$  ist; und  
 $R^9$  und  $R^{9A}$  unabhängig Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen sind,  
oder ein pharmazeutisch geeignetes Salz derselben;  
vorausgesetzt, daß  $R^5, R^6$  und  $R^7$  nicht alle H sein können, und daß, wenn  $R^1$  Cyclohexyl ist und  $R^3$  H ist,  $R^6$  Cl oder F sein muß, aber  $R^6$  und  $R^8$  nicht beide Cl sein können, und wenn  $R^6$   $\text{CH}_3$  ist,  $R^7$  dann nicht Cl sein kann.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung die Formel



besitzt, worin  
R<sup>1</sup> Cyclohexyl,



ist;  
R<sup>3</sup> H oder Alkyl mit 1-2 Kohlenstoff-Atomen ist;  
R<sup>4</sup> CO<sub>2</sub>H, dessen Natrium- oder Kaliumsalz, oder CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> ist;  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig H, Halogen, oder CF<sub>3</sub> sind, vorausgesetzt, daß R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> nicht beide Wasserstoff sind;  
R<sup>11</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup> ist; und  
R<sup>9</sup> und R<sup>9A</sup> unabhängig Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen sind, und  
W und Z unabhängig H, Halogen, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen oder CF<sub>3</sub> sind;  
vorausgesetzt daß, wenn R<sup>1</sup> Phenyl oder Phenoxy ist und R<sup>5</sup> H ist, R<sup>6</sup> dann nicht Br sein kann, und daß, wenn R<sup>1</sup> Cyclohexyl ist und R<sup>3</sup> H ist, R<sup>5</sup> Cl oder F sein muß.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-6-fluor-3-methyl-4-chinolin-carbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 6-Fluor-3-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4-chinolin-carbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

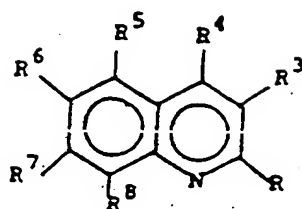
6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 2-(4'-Brom-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluor-3-methyl-4-chinolin-carbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 2-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluor-3-methyl-4-chinolin-carbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

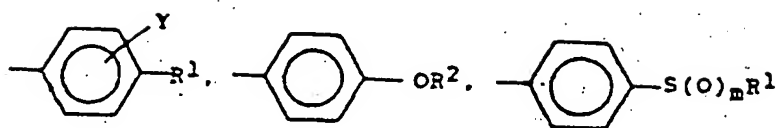
8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-5-chlor-3-methyl-4-chinolin-carbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in Kombination mit einem Steroidwirkstoff verabreicht wird.

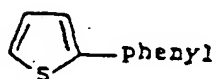
10. An die topische Verabreichung, unter Ausschluß der inneren Verabreichung, angepaßte pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen zur topischen Formulierung geeigneten Träger und eine wirksame Menge einer Verbindung, welche die Formel



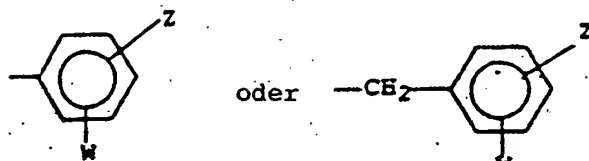
besitzt, worin  
R



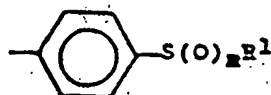
oder



ist;  
R<sup>1</sup> Cyclohexyl,

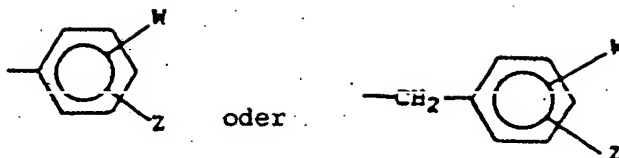


ist;  
wenn R



ist; kann  
R<sup>1</sup>  
R<sup>2</sup>

zusätzlich Alkyl mit 3-4 Kohlenstoff-Atomen sein;

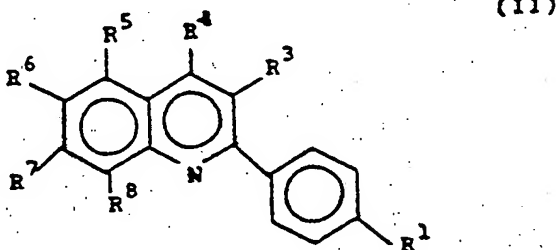


ist;  
 $R^3$  H, Alkoxy mit 1-3 Kohlenstoff-Atomen oder Alkyl mit 1-2 Kohlenstoff-Atomen ist;  
 $R^4$   $\text{CO}_2\text{H}$  oder  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$  ist;  
 $R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  unabhängig H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SCH}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  sind, wobei wenigstens zwei von  $R^6, R^7$  und  $R^8$  H sind;  
 $R^9$  und  $R^{9A}$  unabhängig H oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen sind;  
 $R^{11}$   $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$  ist;  
W, Y und Z unabhängig H, F, Cl, Br, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen,  $\text{NO}_2$ , OH,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{OCH}_3$  sind;  
m 0 oder 1 ist; oder

ein pharmazeutisch geeignetes Salz derselben;  
mit den folgenden Maßgaben:

- (1) wenn  $R^4$   $\text{CO}_2\text{H}$  ist, ist  $R^1$  Phenyl oder wenn  $R^2$  Phenyl ist und  $R^5, R^7$  und  $R^8$  H sind, kann  $R^6$  nicht Br sein;  
(2)  $R^5, R^6$  und  $R^7$  können nicht alle H sein;  
(3) wenn  $R^4$   $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ist, ist  $R^6$   $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , oder wenn  $R^7$  Cl ist, kann  $R^1$  nicht Cyclohexyl sein;  
(4) wenn  $R^1$  Cyclohexyl ist und  $R^3$  H ist, muß  $R^6$  Cl oder F sein, aber  $R^6$  und  $R^8$  können nicht beide Cl sein; und  
(5) wenn  $R^6$   $\text{CH}_3$  ist, kann  $R^7$  nicht Cl sein.

11. Topische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei die Verbindung die Formel

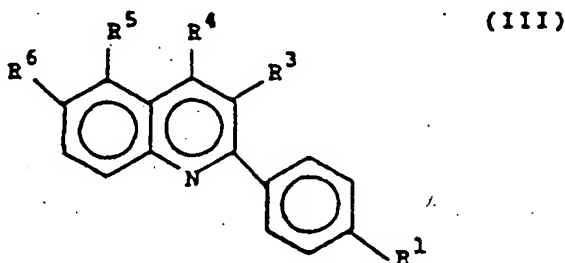


besitzt, worin

$R^1$  Cyclohexyl; Phenyl; mit einem Halogen, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen oder  $\text{CF}_3$  substituiertes Phenyl; Phenoxy oder mit einem Halogen oder Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen substituiertes Phenoxy ist;  
 $R^3$  H oder Alkyl mit 1-2 Kohlenstoff-Atomen ist;  
 $R^4$   $\text{CO}_2\text{H}$ , dessen Natrium- oder Kaliumsalz, oder  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$  ist;  
 $R^5$  und  $R^6$  unabhängig H, Halogen,  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CF}_3$  sind;  
 $R^7$  und  $R^8$  unabhängig H oder Halogen sind;  
 $R^{11}$   $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$  ist; und  
 $R^9$  und  $R^{9A}$  unabhängig Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen sind,  
oder ein pharmazeutisch geeignetes Salz derselben;

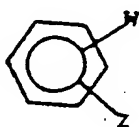
vorausgesetzt, daß  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  nicht alle H sein können, und daß, wenn  $R^1$  Cyclohexyl ist und  $R^3$  H ist,  $R^6$  Cl oder F sein muß, aber  $R^6$  und  $R^8$  nicht beide Cl sein können, und wenn  $R^6$   $CH_3$  ist,  $R^7$  dann nicht Cl sein kann.

- 5 12. Topische Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Verbindung die Formel

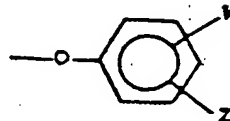


besitzt, worin  
 $R^1$

Cyclohexyl,



oder



ist;  
 $R^3$  H oder Alkyl mit 1-2 Kohlenstoff-Atomen ist;  
 $R^4$   $CO_2H$ , dessen Natrium- oder Kaliumsalz, oder  $CO_2R^{11}$  ist;  
 $R^5$  und  $R^6$  unabhängig H, Halogen, oder  $CF_3$  sind, vorausgesetzt, daß  $R^5$  und  $R^6$  nicht beide Wasserstoff sind;  
 $R^{11}$   $(CH_2)_2-4-NR^9R^{9A}$  ist; und  
 $R^9$  und  $R^{9A}$  unabhängig Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen sind, und  
 $W$  und  $Z$  unabhängig H, Halogen, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen oder  $CF_3$  sind;  
 vorausgesetzt daß, wenn  $R^1$  Phenyl oder Phenoxy ist und  $R^5$  H ist,  $R^6$  dann nicht Br sein kann, und daß, wenn  $R^1$  Cyclohexyl ist und  $R^3$  H ist,  $R^6$  Cl oder F sein muß.

13. Topische Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Verbindung 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-6-fluor-3-methyl-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

14. Topische Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Verbindung 6-Fluor-3-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

15. Topische Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Verbindung 2-(4'-Brom-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluor-3-methyl-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

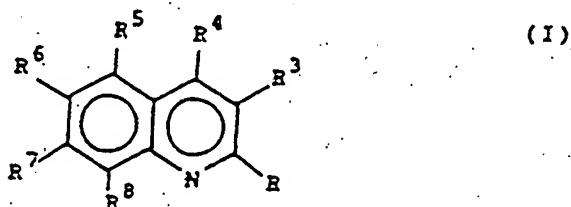
16. Topische Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Verbindung 2-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluor-3-methyl-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

17. Topische Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Verbindung 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-5-chlor-3-methyl-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.

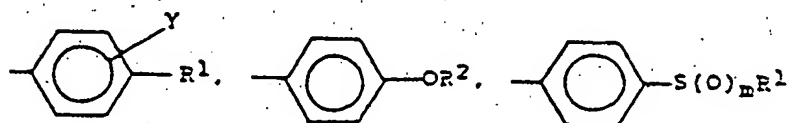
18. Topische Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Verbindung in Kombination mit einem Steroidwirkstoff vorliegt.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

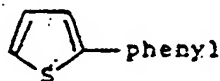
1. Verfahren zur Herstellung an die topische Verabreichung, unter Ausschluß der inneren Verabreichung, angepaßter pharmazeutischer Zusammensetzungen, enthaltend Verbindungen, welche die Formel



besitzen, worin  
R

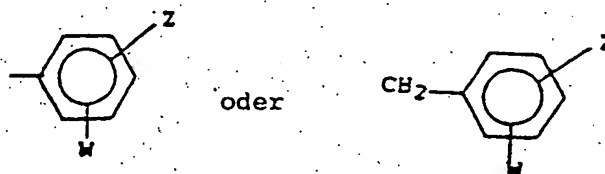


oder

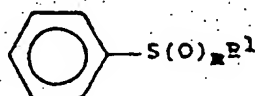


ist;

R<sup>1</sup> CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)CH; Alkyl mit 5-12 Kohlenstoff-Atomen, Cyclohexyl,

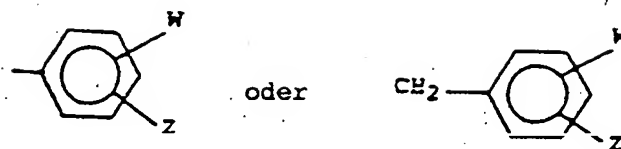


ist;  
wenn R



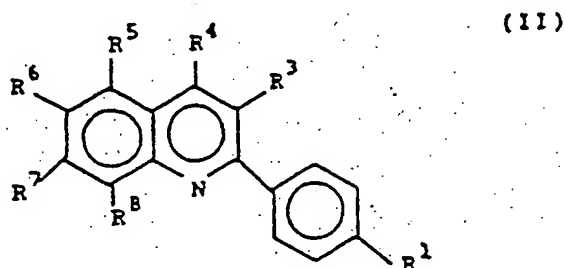
ist, kann  
R<sup>1</sup>  
R<sup>2</sup>

zusätzlich Alkyl mit 3-4 Kohlenstoff-Atomen sein;



- 10  $R^3$  ist;  
 H, Alkoxy mit 1-3 Kohlenstoff-Atomen oder Alkyl mit 1-2 Kohlenstoff-Atomen  
 ist;  
 $R^4$   $\text{CO}_2\text{H}$  oder  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$  ist;  
 $R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  unabhängig H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SCH}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  sind, wobei  
 wenigstens zwei von  $R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  H sind;  
 15  $R^9$  und  $R^{9A}$  unabhängig H oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen sind;  
 $R^{11}$   $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$  ist;  
 W, Y und Z unabhängig H, F, Cl, Br, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen,  $\text{NO}_2$ , OH,  $\text{CF}_3$  oder  
 $\text{OCH}_3$  sind;  
 m 0 oder 1 ist; oder  
 20 ein pharmazeutisch geeignetes Salz derselben;  
 mit den folgenden Maßgaben:  
 (1)  $R^5, R^6$  und  $R^7$  können nicht alle H sein;  
 (2) wenn  $R^4$   $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ist, ist  $R^6$   $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , oder wenn  $R^7$  Cl ist, kann  $R^1$  nicht Cyclohexyl  
 sein;  
 25 (3) wenn  $R^1$  Cyclohexyl ist und  $R^3$  H ist, muß  $R^6$  Cl oder F sein, aber  $R^6$  und  $R^8$  können nicht beide  
 Cl sein; und  
 (4) wenn  $R^6$   $\text{CH}_3$  ist, dann kann  $R^7$  nicht Cl sein,  
 umfassend das Vermischen von Verbindungen der Formel (I) mit geeigneten pharmazeutischen  
 Trägern und Adjuvantien zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Haut- oder  
 30 Schleimhautepithel-Krankheit in einem Säuger.

## 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Verbindung die Formel



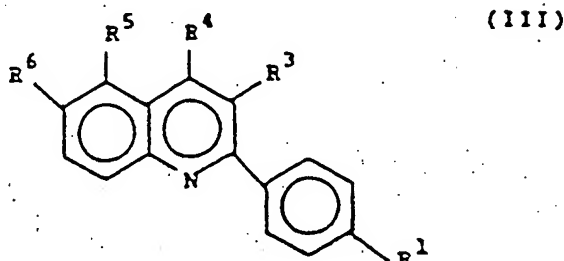
besitzt, worin

- $R^1$  Cyclohexyl; Phenyl; mit einem Halogen, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen oder  $\text{CF}_3$   
 substituiertes Phenyl; Phenoxy oder mit einem Halogen oder Alkyl mit 1-5  
 50 Kohlenstoff-Atomen substituiertes Phenoxy ist;  
 $R^3$  H oder Alkyl mit 1-2 Kohlenstoff-Atomen ist;  
 $R^4$   $\text{CO}_2\text{H}$ , dessen Natrium- oder Kaliumsalz, oder  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$  ist;  
 $R^5$  und  $R^6$  unabhängig H, Halogen,  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CF}_3$  sind;  
 $R^7$  und  $R^8$  unabhängig H oder Halogen sind;  
 55  $R^{11}$   $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$  ist; und  
 $R^9$  und  $R^{9A}$  unabhängig Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen sind,  
 oder ein pharmazeutisch geeignetes Salz derselben;  
 vorausgesetzt, daß  $R^5, R^6$  und  $R^7$  nicht alle H sein können, und daß, wenn  $R^1$  Cyclohexyl ist und  $R^3$  H



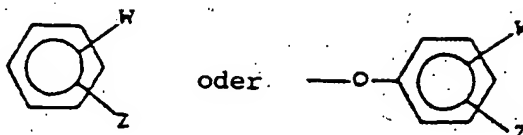
ist,  $R^6$  Cl oder F sein muß, aber  $R^6$  und  $R^8$  nicht beide Cl sein können, und wenn  $R^6$   $CH_3$  ist,  $R^7$  dann nicht Cl sein kann.

3. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Verbindung die Formel



besitzt, worin  
 $R^1$

Cyclohexyl,



ist;

$R^3$  H oder Alkyl mit 1-2 Kohlenstoff-Atomen ist;

$R^4$   $CO_2H$ , dessen Natrium- oder Kaliumsalz, oder  $CO_2R^{11}$  ist;

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig H, Halogen, oder  $CF_3$  sind, vorausgesetzt, daß  $R^5$  und  $R^6$  nicht beide Wasserstoff sind;

$(CH_2)_2-4-NR^3R^{8A}$  ist; und

$R^9$  und  $R^{9A}$  unabhängig Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen sind, und

W und Z unabhängig H, Halogen, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoff-Atomen oder  $CF_3$  sind;

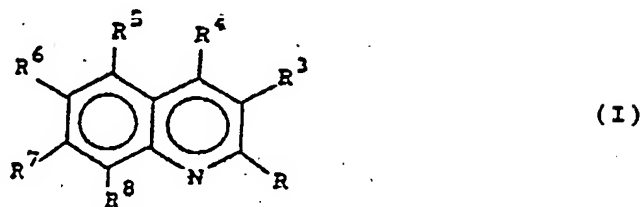
vorausgesetzt daß, wenn  $R^1$  Phenyl oder Phenoxy ist und  $R^5$  H ist,  $R^6$  dann nicht Br sein kann, und daß, wenn  $R^1$  Cyclohexyl ist und  $R^3$  H ist,  $R^6$  Cl oder F sein muß.

4. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Verbindung 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-6-fluor-3-methyl-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Verbindung 6-Fluor-3-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Verbindung 2-(4'-Brom-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluor-3-methyl-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Verbindung 2-(2'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-6-fluor-3-methyl-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.
8. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Verbindung 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-5-chlor-3-methyl-4-chinolincarbonsäure, -natrium- oder -kaliumsalz ist.
9. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Verbindung in Kombination mit einem Steroidwirkstoff verabreicht wird.

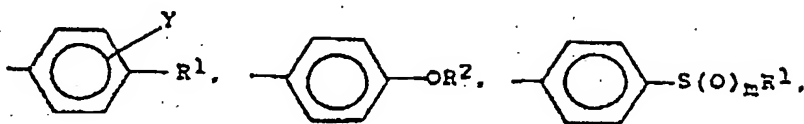
Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

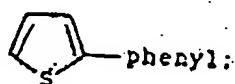
1. Utilisation de composés ayant la formule:



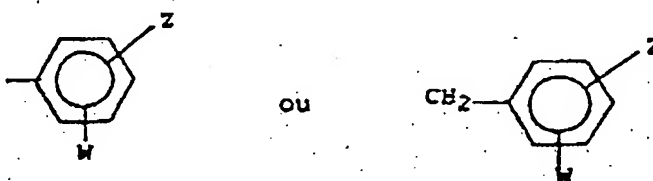
15 dans laquelle:  
R est



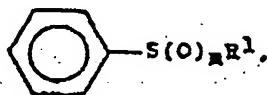
25 ou



R<sup>1</sup> est CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)CH, un groupe alkyle comprenant 5 à 12 atomes de carbone, cyclohexyle;



45 quand R est



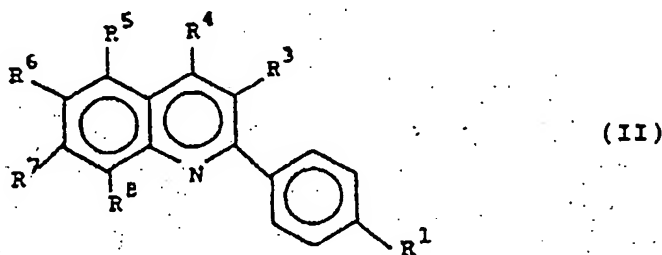
55 R<sup>1</sup>  
R<sup>2</sup>

peut être en outre un groupe alkyle comprenant 3 ou 4 atomes de carbone;  
est



- $R^3$  est H, un groupe alkoxy comprenant 1 à 3 atomes de carbone, ou un groupe alkyle comprenant 1 ou 2 atomes de carbone;  
 $R^4$  est  $\text{CO}_2\text{H}$  ou  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ;  
 $R^5, R^6, R^7$ , et  $R^8$  sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SCH}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , au moins deux des groupes  $R^5, R^6, R^7$  et  $R^8$  étant H;  
 $R^9$  et  $R^{9A}$  sont indépendamment l'un de l'autre H ou un groupe alkyle comprenant 1 à 3 atomes de carbone;  
 $R^{11}$  est  $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$ ;  
W, Y et Z sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone,  $\text{NO}_2$ , OH,  $\text{CF}_3$  ou  $\text{OCH}_3$ ;  
m est 0 ou 1;  
ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables;  
aux conditions que:  
(1)  $R^5, R^6$  et  $R^7$  ne soient pas tous H;  
(2) lorsque  $R^4$  est  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^6$  est  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  ou  $R^7$  est Cl,  $R^1$  ne soit pas un groupe cyclohexyle;  
(3) lorsque  $R^1$  est un groupe cyclohexyle et  $R^3$  est H,  $R^6$  soit Cl ou F,  $R^6$  et  $R^8$  ne pouvant pas être tous deux Cl; et  
(4) lorsque  $R^6$  est  $\text{CH}_3$ , alors  $R^7$  ne soit pas Cl;  
pour la préparation d'un médicament pour le traitement des maladies dermatologiques ou muco-épithéliales chez un mammifère.

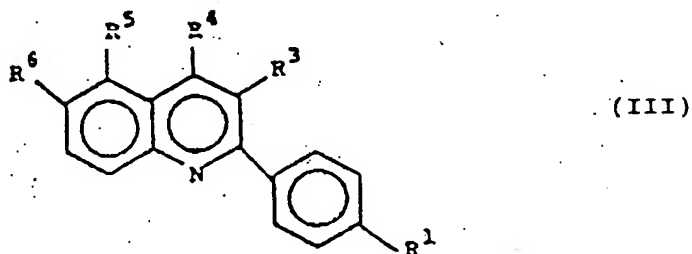
2. L'utilisation selon la revendication 1 dans laquelle le composé présente la formule:



- dans laquelle:  
 $R^1$  est un groupe cyclohexyle, phényle, phényle substitué avec un halogène, un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone ou  $\text{CF}_3$ , un groupe phénoxy ou phénoxy substitué avec un halogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone;  
 $R^3$  est H ou un groupe alkyle comprenant 1 ou 2 atomes de carbone;  
 $R^4$  est  $\text{CO}_2\text{H}$ , ou un sel de sodium ou de potassium en dérivant; ou  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ;  
 $R^5$  et  $R^6$  sont indépendamment l'un de l'autre H, un halogène,  $\text{CH}_3$  ou  $\text{CF}_3$ ;  
 $R^7$  et  $R^8$  sont indépendamment l'un de l'autre H ou un halogène;  
 $R^{11}$  est  $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$ ; et  
 $R^9$  et  $R^{9A}$  sont indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant 1 à 3 atomes de carbone,  
ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables;  
à la condition que  $R^5, R^6$  et  $R^7$  ne soient pas tous H et que, lorsque  $R^1$  est un groupe cyclohexyle et  $R^3$  est H,  $R^6$  soit Cl ou F,  $R^6$  et  $R^8$  ne pouvant pas être tous deux Cl, et que, lorsque  $R^6$  est  $\text{CH}_3$ , alors

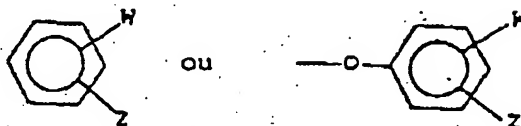
R<sup>7</sup> ne soit pas Cl.

3. L'utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé présente la formule:



dans laquelle:

R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle,



R<sup>3</sup> est H ou un groupe alkyle comprenant 1 ou 2 atomes de carbone;

R<sup>4</sup> est CO<sub>2</sub>H, ou un sel de sodium ou de potassium en dérivant; ou CO<sup>2</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont indépendamment l'un de l'autre H, halogène ou CF<sub>3</sub> pourvu que R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> ne soit pas tous deux de l'hydrogène;

R<sup>11</sup> est (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>; et

R<sup>9</sup> et R<sup>9A</sup> sont indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant 1 à 3 atomes de carbone, et

W et Z sont indépendamment l'un de l'autre H, un halogène, un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone ou CF<sub>3</sub>;

à la condition que lorsque R<sup>1</sup> est un groupe phényle ou phénoxy, R<sup>5</sup> soit H, R<sup>6</sup> ne pouvant pas alors être Br; et que, lorsque R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle et R<sup>3</sup> est H, R<sup>6</sup> soit Cl ou F.

4. L'utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-6-fluoro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.

5. L'utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 6-fluoro-3-méthyl-2-(4-phénoxyphényl)-4-quinoléinecarboxylique.

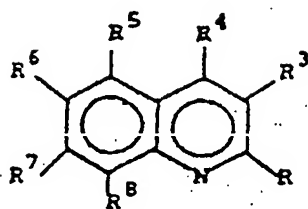
6. L'utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-6-fluoro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.

7. L'utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(2'-fluoro-1,1'-biphényl-4-yl)-6-fluoro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.

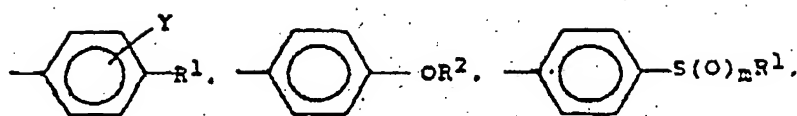
8. L'utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-5-chloro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.

9. L'utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé est administré en combinaison avec un médicament consistant en un stéroïde.

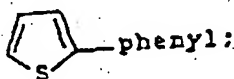
10. Une composition pharmaceutique convenant à une administration topique, à l'exclusion d'une administration interne, comprenant un support convenant à une formulation topique et une quantité efficace d'un composé ayant la formule:



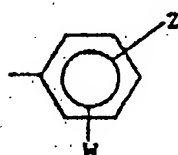
dans laquelle:  
R est



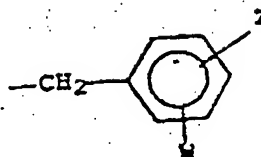
ou



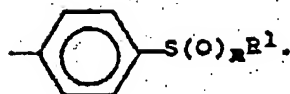
R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle,



ou

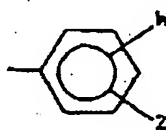


quand R est

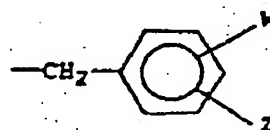


R<sup>1</sup>  
R<sup>2</sup>

peut être en outre un groupe alkyle comprenant 3 ou 4 atomes de carbone;  
est



ou

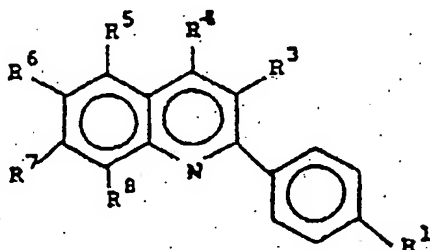


R<sup>3</sup>

est H, un groupe alkoxy comprenant 1 à 3 atomes de carbone, ou un groupe

- alkyle comprenant 1 ou 2 atomes de carbone;  
 R<sup>4</sup> est CO<sub>2</sub>H ou CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, au moins deux des groupes R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> étant H;  
 R<sup>9</sup> et R<sup>9A</sup> sont indépendamment l'un de l'autre H ou un groupe alkyle comprenant 1 à 3 atomes de carbone;  
 R<sup>11</sup> est (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>;  
 W, Y et Z sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone, NO<sub>2</sub>, OH, CF<sub>3</sub> ou OCH<sub>3</sub>;  
 m est 0 ou 1;  
 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables;  
 aux conditions que:  
 (1) lorsque R<sup>4</sup> est CO<sub>2</sub>H, R<sup>1</sup> est un groupe phényle ou R<sup>2</sup> est un groupe phényle et R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> sont H, R<sup>6</sup> ne soit pas Br;  
 (2) R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> ne soient pas tous H;  
 (3) lorsque R<sup>4</sup> est CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> est CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ou R<sup>7</sup> est Cl, R<sup>1</sup> ne soit pas un groupe cyclohexyle;  
 (4) lorsque R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle et R<sup>3</sup> est H, R<sup>6</sup> soit Cl ou F, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> ne pouvant pas être tous deux Cl; et  
 (5) lorsque R<sup>6</sup> est CH<sub>3</sub>, R<sup>7</sup> ne soit pas Cl.

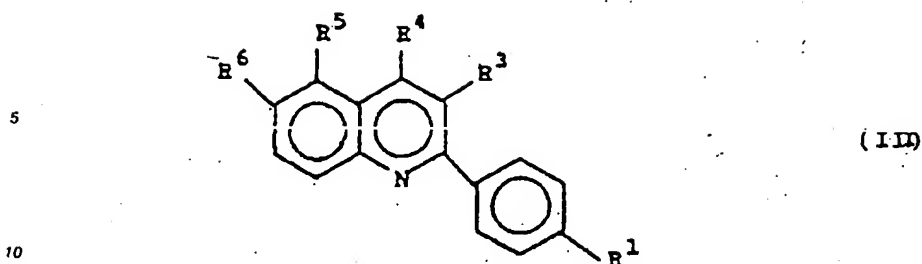
11. La composition topique selon la revendication 10, dans laquelle le composé présente la formule:



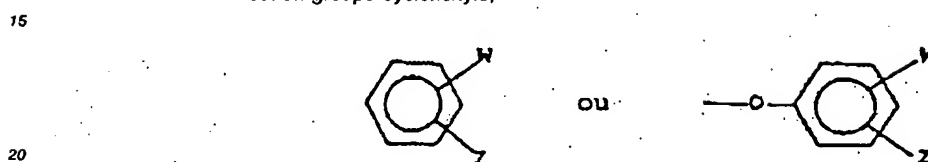
(II)

- dans laquelle:  
 R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle, phényle, phényle substitué avec un halogène, un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone ou CF<sub>3</sub>; un groupe phénoxy ou phénoxy substitué avec un halogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone;  
 R<sup>3</sup> est H ou un groupe alkyle comprenant 1 ou 2 atomes de carbone;  
 R<sup>4</sup> est CO<sub>2</sub>H, ou le sel de sodium ou de potassium en dérivant; ou CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;  
 R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont indépendamment l'un de l'autre H, un halogène, CH<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> sont indépendamment l'un de l'autre H ou un halogène;  
 R<sup>11</sup> est (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>; et  
 R<sup>9</sup> et R<sup>9A</sup> sont indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant 1 à 3 atomes de carbone,  
 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables;  
 à la condition que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> ne soient pas tous H et que, lorsque R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle et R<sup>3</sup> est H, R<sup>6</sup> soit Cl ou F, R<sup>6</sup> et R<sup>8</sup> ne pouvant pas être tous deux Cl, et que, lorsque R<sup>6</sup> est CH<sub>3</sub>, alors R<sup>7</sup> ne soit pas Cl.

12. La composition topique selon la revendication 10, dans laquelle le composé présente la formule:



dans laquelle:  
R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle,

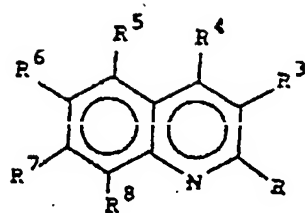


- 25
- R<sup>3</sup> est H ou un groupe alkyle comprenant 1 ou 2 atomes de carbone;  
R<sup>4</sup> est CO<sub>2</sub>H, ou le sel de sodium ou de potassium en dérivant; ou CO<sup>2</sup>R<sup>11</sup>;  
R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont indépendamment l'un de l'autre H, un halogène ou CF<sub>3</sub> pourvu que R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> ne soient pas tous deux un hydrogène;  
R<sup>11</sup> est (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9A</sup>; et  
R<sup>9</sup> et R<sup>9A</sup> sont indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant 1 à 3 atomes de carbone, et  
30 W et Z sont indépendamment l'un de l'autre H, un halogène, un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone ou CF<sub>3</sub>;  
pourvu que, lorsque R<sup>1</sup> est un groupe phényle ou phénoxy et R<sup>5</sup> est H, R<sup>6</sup> ne soit pas Br; et que lorsque R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle et R<sup>3</sup> est H, R<sup>6</sup> soit Cl ou F.

- 35 13. La composition topique selon la revendication 10, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-6-fluoro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.
- 40 14. La composition topique selon la revendication 10, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 6-fluoro-3-méthyl-2-(4-phénoxyphényl)-4-quinoléinecarboxylique.
15. La composition topique selon la revendication 10, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-6-fluoro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.
- 45 16. La composition topique selon la revendication 10, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(2'-fluoro-1,1'-biphényl-4-yl)-6-fluoro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.
17. La composition topique selon la revendication 10, dans laquelle le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-5-chloro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.
- 50 18. La composition topique selon la revendication 10, dans laquelle le composé est présent en combinaison avec un médicament consistant en un stéroïde.

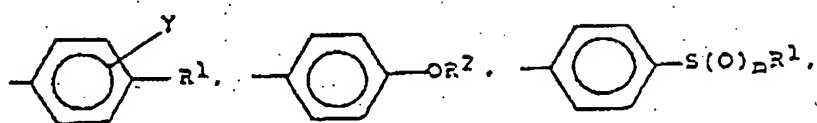
#### Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

- 55 1. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques convenant à une administration topique, à l'exclusion d'une administration interne, comprenant des composés de formule:

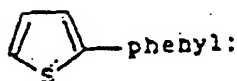


(I)

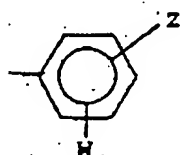
dans laquelle:  
R est



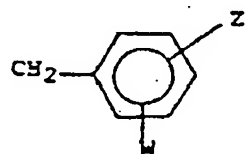
ou



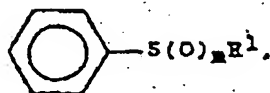
R<sup>1</sup> est CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)CH, un groupe alkyle comprenant 5 à 12 atomes de carbone, cyclohexyle;



ou

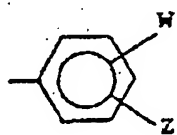


quand R est

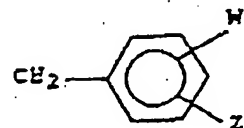


R<sup>1</sup>  
R<sup>2</sup>

peut être en outre un groupe alkyle comprenant 3 ou 4 atomes de carbone;  
est



ou



R<sup>3</sup>

est H, un groupe alkoxy comprenant 1 à 3 atomes de carbone, ou un groupe



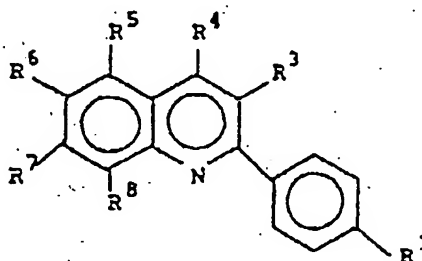
- $R^4$  est  $\text{CO}_2\text{H}$  ou  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ;  
 $R^5, R^6, R^7$  et  $R^8$  sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SCH}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , au moins deux des groupes  $R^5, R^6, R^7$  et  $R^8$  étant H;  
 5  $R^9$  et  $R^{9A}$  sont indépendamment l'un de l'autre H ou un groupe alkyle comprenant 1 à 3 atomes de carbone;  
 $R^{11}$  est  $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$ ;  
 $W, Y$  et  $Z$  sont indépendamment l'un de l'autre H, F, Cl, Br, un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone,  $\text{NO}_2$ , OH,  $\text{CF}_3$  ou  $\text{OCH}_3$ ;  
 10  $m$  est 0 ou 1;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables;

aux conditions que:

- (1)  $R^5, R^6$  et  $R^7$  ne soient pas tous H;  
 (2) lorsque R est  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^6$  est  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  ou R est Cl,  $R^1$  ne soit pas un groupe cyclohexyle;  
 15 (3) lorsque  $R^1$  est un groupe cyclohexyle et  $R^3$  est H,  $R^6$  soit Cl ou F,  $R^6$  et  $R^8$  ne pouvant pas être tous deux Cl; et  
 (4) lorsque  $R^6$  est  $\text{CH}_3$ , alors  $R^7$  ne soit pas Cl;  
 comprenant le mélange de composés de formule (I) avec des supports et des adjuvants pharmaceutiquement convenables pour la préparation de médicaments pour le traitement de maladies dermatologiques ou muco-épithéliales chez un mammifère.

2. Le procédé selon la revendication 1 dans lequel le composé présente la formule:

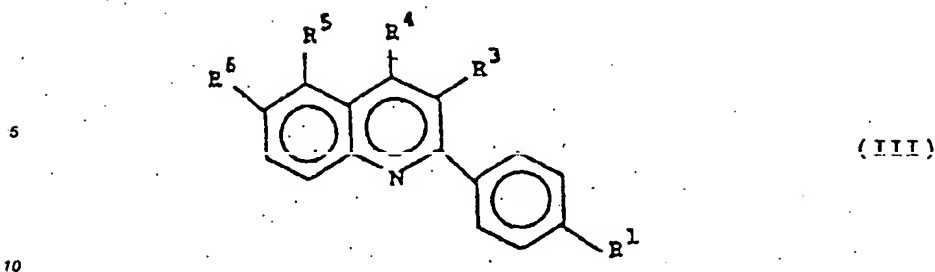


(II)

dans laquelle:

- $R^1$  est un groupe cyclohexyle, phényle, phényle substitué avec un halogène, un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone ou  $\text{CF}_3$ ; un groupe phénoxy ou phénoxy substitué avec un halogène ou un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone;  
 40  $R^3$  est H ou un groupe alkyle comprenant 1 ou 2 atomes de carbone;  
 $R^4$  est  $\text{CO}_2\text{H}$ , ou un sel de sodium ou de potassium en dérivant; ou  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ;  
 $R^5$  et  $R^6$  sont indépendamment l'un de l'autre H, un halogène,  $\text{CH}_3$  ou  $\text{CF}_3$ ;  
 $R^7$  et  $R^8$  sont indépendamment l'un de l'autre H ou un halogène;  
 45  $R^{11}$  est  $(\text{CH}_2)_2-4\text{NR}^9\text{R}^{9A}$ ; et  
 $R$  et  $R^{9A}$  sont indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant 1 à 3 atomes de carbone,  
 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables;  
 pourvu que, lorsque  $R^5, R^6$  et  $R^7$  ne soient pas tous H et que lorsque  $R^1$  est un groupe cyclohexyle et  
 50  $R^3$  est H,  $R^6$  soit Cl ou F,  $R^6$  et  $R^8$  ne pouvant pas être tous deux Cl, et que, lorsque  $R^6$  est  $\text{CH}_3$ , alors  $R^7$  ne soit pas Cl.

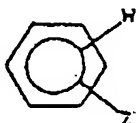
3. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé présente la formule:



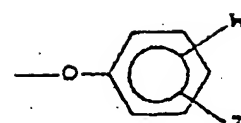
dans laquelle:

R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle,

15



ou



20

R<sup>3</sup> est H ou un groupe alkyle comprenant 1 ou 2 atomes de carbone;

R<sup>4</sup> est CO<sub>2</sub>H, ou un sel de sodium ou de potassium en dérivant; ou CO<sup>2</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont indépendamment l'un de l'autre H, halogène ou CF<sub>3</sub> pourvu que R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> ne soit pas tous deux de l'hydrogène;

25

R<sup>11</sup> est (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NR<sup>9A</sup>; et

R<sup>9</sup> et R<sup>9A</sup> sont indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle comprenant 1 à 3 atomes de carbone, et

W et Z sont indépendamment l'un de l'autre H, un halogène, un groupe alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone ou CF<sub>3</sub>;

30

pourvu que, lorsque R<sup>1</sup> est un groupe phényle ou phénoxy, R<sup>5</sup> est H, R<sup>6</sup> ne soit pas Br; et que lorsque R<sup>1</sup> est un groupe cyclohexyle et R<sup>3</sup> est H, R<sup>6</sup> soit Cl ou F.

- 35
4. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-6-fluoro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.
  5. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 6-fluoro-3-méthyl-2-(4-phénoxyphényl)-4-quinoléinecarboxylique.
  - 40 6. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-6-fluoro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.
  7. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(2'-fluoro-1,1'-biphényl-4-yl)-6-fluoro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.
  - 45 8. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé est le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-5-chloro-3-méthyl-4-quinoléinecarboxylique.
  9. Le procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé est administré en combinaison avec un
  - 50 médicament consistant en un stéroïde.

55